



# マウス下肢動脈解剖に基づいた下肢虚血モデルに関する研究

著者	高地 崇
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15637号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/58383">http://hdl.handle.net/10097/58383</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 マウス下肢動脈解剖に基づいた下肢虚血モデルに関する研究

氏名 高地 崇

近年、重症下肢虚血に対する救肢を目的とした新しい治療戦略として、遺伝子治療や細胞療法、衝撃波療法などの血管新生療法の開発が進められている。血管新生療法の治療研究においては手術的に作製した動物下肢虚血モデルが用いられる。特にマウスはコストや遺伝的背景などから有用性が高いため広く用いられ、虚血モデル作製法も数多く報告されている。

治療研究において良好な結果を得るためには、適切な動物モデルや介入部位、評価方法などの実験デザインが必要であり、そのためには、血管解剖と虚血肢における血流動態を正しく把握することが重要であるが、その基礎となるマウス下肢血管解剖は詳細に検証されていないのが現状である。本論文は、今後の血管新生療法研究に役立てるため、まずマウス下肢動脈解剖を明らかにし、それを踏まえて、最適なモデルおよび治療介入部位・評価方法を選択するための指針を示したものであり、全4章からなる。

第1章は緒論であり、本研究の背景、目的および構成を述べている。

第2章ではマウス下肢動脈解剖を詳細に観察して各動脈の走行および分布を観察し、所見を写真に記録して提示した。これまで大腿動脈を中心とした単純なものととらえられてきたマウス下肢動脈解剖は、実際には複数の動脈が立体的に配置された複雑なものであることがわかった。特に、これまで多くの報告において「深大腿動脈」と呼ばれてきた動脈の分布は大腿内側浅層に局限しており、深部に真の「深大腿動脈」と呼ばれるべき動脈が存在することを明らかにした。また、下肢虚血モデルにおいては大腿四頭筋、大腿二頭筋および大腿内側の筋群を介した3つの側副路が存在することを明らかにし、それぞれに連結する近位・中間・遠位の動脈路を示した。さらに、虚血モデルデザインに際して指標となる解剖学的部位を示すとともに、anatomical variationによる個体差を避けるために温存すべき部位を提示した。

第3章では、第2章で得られた解剖知見をもとに、9種類の下肢虚血モデルを作製し、それぞれの壊死範囲と末梢血流回復経過を比較した。その結果、末梢循環には、一般に最も主要な側副路と考えられていた近位後大腿動脈 - 伏在動脈の経路よりも、大腿四頭筋・大腿二頭筋を介した経路の方が重要な働きをしている可能性が示唆された。一方、末梢の壊死範囲には、急性期における伏在動脈血流の寡多が強くかかわっているものと考えられた。また、モデル作製術式のデザインによって、大腿四頭筋における血管増生(arteriogenesis)の局在を制御し得ることを示した。側副路における血管増生は、動脈閉塞による血流減少部位よりも近位に生じるが、その機序についての考察から、治療実験において介入部位に選択すべき部位と血管増生が観察される部位とは密接に関係していることが示唆された。以上より、急性期の壊死範囲で評価する場合と、回復経過や慢性期の末梢血流で評価する場合とでは、それぞれ異なるモデルを選択すべきであり、また、治療介入部位は、それぞれのモデルにおける側副血流動態を十分に考慮した上で選択する必要があると考えられた。

第4章は結論である。

以上、本論文では、マウス下肢虚血モデルの作製法と虚血肢における血流動態を考える際の基礎となる動脈解剖、および治療実験に用いるモデルデザイン・治療介入部位・評価方法の選択における考え方を示した。これらの知見は、マウス下肢虚血モデルをデザインする際の助けになるばかりではなく、将来にわたって実験デザインや実験結果の理解や検証の土台となり、虚血肢に対する血管新生療法の開発に寄与するものと思われる。